

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学号: 24520121153222

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

蟛蜞菊内酯降血脂、肝保护及相关作用机制研究

Hypolipemic, hepatoprotective effect and the related mechanism
of wedelolactone

彭 璐

指导教师姓名: 金 鑫 教授

赵 云 助理教授

专业名称: 药理学

论文提交日期: 2015 年 4 月

论文答辩日期: 2015 年 5 月

学位授予日期: 2015 年 月

答辩委员会主席:

评 阅 人:

2015 年 月

蟛蜞菊内酯降血脂、肝保护及相关作用机制研究

彭璐

指导教师

金鑫教授

赵云助理教授

厦门大学

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘要

目的：蟛蜞菊内酯属于呋喃香豆素类，据文献报道其具有抑制肝细胞纤维化、抗炎、免疫调节、抗绝经后骨质疏松等作用，本文首次探讨蟛蜞菊内酯的降血脂作用及相关机制。方法：首先通过体外实验观察蟛蜞菊内酯对脂质代谢相关基因和蛋白表达的影响。HepG2 细胞给药 24h，提取蛋白及 RNA，采用蛋白印迹法测定腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 和过氧化物酶体增殖物活化受体 α (PPAR α) 的蛋白表达水平，用实时荧光定量 PCR 方法检测 AMPK、PPAR α 、低密度脂蛋白受体 (LDLR) 以及脂蛋白脂酶 (LPL) 基因表达水平。采用 DPPH 法测定蟛蜞菊内酯体外直接清除自由基的能力。用油酸 (OA) 诱导 HepG2 细胞建立胞脂质过氧化模型，给药孵育 24h 后裂解细胞并检测裂解液中 SOD 水平以检测蟛蜞菊内酯体外抗氧化活性。然后采用腹腔注射 Triton WR-1339 建立小鼠急性高脂血症模型对蟛蜞菊内酯的降脂活性进行初步筛查，再通过高脂饮食喂养建立高脂动物模型，灌胃给药四周后，处死取血及肝脏，检测高脂金黄地鼠血清及肝脏脂质水平，肝脏冰冻切片进行 HE 及油红 O 染色，观察肝脏病理形态及脂滴蓄积情况。结果：经 HepG2 细胞给药 24h 后，LPL、LDLR 以及 AMPK 的 mRNA 表达均被上调，磷酸化 AMPK (p-AMPK) 以及 PPAR α 的蛋白表达也明显升高。而体外抗氧化活性实验结果显示蟛蜞菊内酯有较好的氧自由基清除能力 ($IC_{50}=46 \mu g/ml$)，并且蟛蜞菊内酯能有效升高 OA 诱导的脂质过氧化细胞模型中的 SOD 水平。动物实验结果表明，蟛蜞菊内酯能降低血浆中总胆固醇 (TC)，甘油三酯 (TG) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和肝脏 TC、TG 水平，同时血浆中谷丙转氨酶 (ALT) 和肝脏丙二醛 (MDA) 含量明显降低，并显著增强肝脏超氧化物歧化酶 (SOD)，谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX) 活力，从而提高肝脏抗氧化水平缓解肝损伤。结论：蟛蜞菊内酯能有效降低高脂饮食诱导的高脂金黄地鼠的血脂及肝脏脂质水平，并且可以通过直接清除 ROS 和升高抗氧化物酶的水平有效减轻 ROS 造成的肝脏损伤。其有效降脂作用可能与调节 AMPK 活性，以及上调 PPAR α /LPL 和 LDLR 表达有关。

关键词： 蟛蜞菊内酯；降血脂；腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)；过氧化物酶体增殖物活化受体 α (PPAR α)

Abstract

Objective Wedelolactone is a plant-derived coumarin. It is an important active small-molecule compound with many pharmacological activities, for example, anti-fibrotic effects on the human hepatic stellate cell line LX-2, inhibitory effects on the proliferation and differentiation of pre-osteoclasts and anti-HCV activity. In this current study, we for the first time to determine the hypolipidemic effects of wedelactone and investigate its underlying mechanism. Method Firstly, we investigated the effects of wedelolactone on expression of lipid metabolism-related genes and proteins in vitro. Treat HepG2 cells with wedelolactone for 24 h, and then extracted the RNA and protein in cells, determined protein expression levels of AMPK and PPAR α through western blot method and detected gene expression levels of AMPK, PPAR α , LDLR and LPL by real-time fluorescence quantitative PCR method. DPPH method was used to determine direct free radical scavenging ability of wedelolactone in vitro. OA-induced lipid peroxidation to detect SOD levels in HepG2 after incubation with wedelolactone for 24 h, which reflects the antioxidant activity of wedelolactone in vitro. Acute hyperlipidemia was induced by intraperitoneal injection of Triton WR-1339 and used for the screening assay. To evaluate the lipid-lowering effect of wedelolactone, an HFD-induced model of hyperlipidemia in hamsters was employed. After administration of wedelolactone for 4 weeks, all the hamsters were executed, collected blood and the liver, and the detected the lipid profiles in plasma and liver, liver frozen slice for HE and the oil red o staining to observe liver histology and the level of lipid drops accumulation. Results We showed that wedelolactone up-regulated protein levels of adenosine monophosphate activated

protein kinase (AMPK) and peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α), as well as the gene expression of AMPK, PPAR α , lipoprotein lipase (LPL), and the low-density lipoprotein receptor (LDLR) in the cultured HepG2 cells. Meanwhile, administration of wedelolactone for 4 weeks decreased the lipid profiles of plasma and liver in high fat induce (HFD) hyperlipidemic hamsters, including total cholesterol (TC), triglycerides (TG), and low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C). Furthermore, wedelolactone also increased the activities of superoxidase dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) and decreased the level of the lipid peroxidation product malondialdehyde (MDA) in the liver, and therefore decreased the activity of alanine aminotransferase (ALT). Conclusion We provided novel experimental evidence that wedelolactone possesses lipid-lowering and steatosis-improving effects, and the underlying mechanism is, at least in part, through the activation of AMPK and up-regulation of gene expression of PPAR α /LPL and LDLR.

Key words: wedelolactone; anti-hyperlipidemia; adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK) ; peroxisome proliferator activated receptor α (PPAR α)

目录

中文摘要	I
英文摘要	II
第一章 前言	1
1.1 高血脂简介	1
1.2 多种脂质代谢	2
1.2.1 胆固醇代谢.....	2
1.2.2 甘油三酯和脂肪酸代谢.....	3
1.2 PPAR α 与血脂调节	4
1.3 AMPK 与脂质调节.....	4
1.4 SREBPs 与脂质调节.....	6
1.5 蟛蜞菊内酯简介	7
1.5.1 蟛蜞菊内酯的药理学研究.....	7
1.5.2 蟛蜞菊内酯与降血脂及护肝.....	9
1.6 本课题研究目的	9
第二章 蟛蜞菊内酯对脂质代谢相关基因、蛋白表达的影响	10
2.1 蟛蜞菊内酯对 HepG2 细胞活力的影响.....	10
2.1.1 实验材料.....	10
2.1.2 实验方法.....	10
2.1.3 实验结果与讨论.....	11
2.2 蟛蜞菊内酯对 HepG2 细胞内脂质代谢相关基因蛋白表达的影响	11
2.2.1 实验材料.....	11
2.2.2 实验方法.....	13
2.2.3 实验结果与讨论.....	19
第三章 蟛蜞菊内酯体外抗氧化作用研究	27
3.1 DPPH 法检测蟛蜞菊内酯体外直接清除氧自由基作用	27
3.1.1 实验材料.....	27
3.1.2 实验方法.....	27
3.1.3 实验结果与讨论.....	28

3.2 蟛蜞菊内酯对油酸诱导的 HepG2 细胞脂质过氧化作用的影响及相关机制	28
3.2.1 实验材料.....	28
3.2.2 实验方法.....	29
3.2.3 实验结果与讨论.....	31
第四章 蟛蜞菊内酯体内降血脂及肝保护作用研究	33
4.1 蟛蜞菊内酯对急性高脂血症昆明小鼠的降血脂作用研究	33
4.1.1 实验材料.....	33
4.1.2 实验方法.....	33
4.1.3 数据统计.....	35
4.1.4 实验结果与讨论.....	35
4.2 蟛蜞菊内酯对高脂血症动物降血脂及肝脏保护作用	37
4.2.1 实验材料.....	37
4.2.2 实验方法.....	38
4.2.3 数据统计.....	46
4.2.4 实验结果与讨论.....	46
第五章 结论与展望	52
缩 略 语 表	53
硕士期间发表论文情况	55
致 谢	56
参考文献	57

Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English.....	II
Chapter 1 Introduction.....	1
1.1 Overview of Hyperlipoidemia.....	1
1.2 Different Lipid Metabolism	1
1.2.1 Cholesterol Metabolism	1
1.2.2 Metabolism of Triglyceride and Fatty Acid	3
1.2 PPARα and Lipid Regulation	4
1.3 AMPK and Lipid Regulation.....	4
1.4 SREBPs and Lipid Regulation	6
1.5 Overview of Wedelolactone.....	6
1.5.1 Pharmacological Research of Wedelolactone	7
1.5.2 Wedelolactone and Hypolipemic and Hepatoprotection.....	8
1.6 The purpose of the thesis.....	9
Chapter 2 Wedelolactone Regulates Lipid Metabolism-related Genes and Proteins	10
2.1 Effects of Wedelolactone on Cell Viability of HepG2 Cells.....	10
2.1.1 Materials	10
2.1.2 Methods.....	10
2.1.3 Results and discussion.....	11
2.2 Effects of Wedelolactone on Lipid Metabolism-related Genes and Proteins	11
2.2.1 Materials.....	11
2.2.2 Methods	13
2.2.3 Results and discussion.....	19
Chapter 3 Research of Wedelolactone on anti-oxidant in vitro	27
3.1 DPPH radical-scavenging activities of Wedelolactone	27
3.1.1 Materials.....	27
3.1.2 Methods	27
3.1.3 Results and discussion.....	28

3.2 Effect of Wedelolactone on OA-induced Lipid Peroxidation In HepG2 Cells	28
3.2.1 Materials.....	28
3.2.2 Methods.....	29
3.2.3 Results and discussion.....	31
Chapter 4 Hypolipidemic Effect of Wedelolactone in vivo	33
4.1 Lipid-lowing Effect of Wedelolactone in Acute Hyperlipidemic Mice	33
4.1.1 Materials.....	33
4.1.2 Methods.....	33
4.1.3 Data processing	35
4.1.4 Results and discussion.....	35
4.2 Lipid-lowing Effect of Wedelolactone in Syrian Hamsters	37
4.2.1 Materials.....	37
4.2.2 Methods.....	38
4.2.3 Data processing (showed in 4.1.3)	45
4.2.4 Results and prospect.....	45
Chapter 5 Conclusion and prospect	52
Table of Abbreviation	53
Publication	55
Acknowledge	56
Reference	57

第一章 前言

1.1 高血脂简介

心血管疾病是引发人类疾病和死亡的主要原因，而由于脂质代谢紊乱所致的高脂血症是心血管疾病的常见致病因素^[1]。在我国，随着生活水平的提高和生活习惯的改变，人们摄入高脂肪高热量的食物增多等，多种原因都可以导致高脂血症等代谢综合征。

血脂是血浆中所含脂类的统称，其中包括胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、胆固醇酯(CE)、游离脂肪酸(FFA)和磷脂(PL)。血浆中的脂类以与载脂蛋白(apo)结合成脂蛋白复合物的形式在血液中存在、转运及代谢。载脂蛋白是一组水溶性多肽，使脂类在血液中以可溶的形式存在。根据其密度的不同，可将其分为乳糜微粒(CM)、极低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)、中间密度脂蛋白(IDL)和高密度脂蛋白(HDL)及脂蛋白(a)六大类。

高脂血症是指血液中的 TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 等脂类物质含量过多所导致的一种病理状态。一般正常人的血浆 TC 水平应低于 5.2mmol/L(200mg/dl)，当其高于 6.2 mmol/L(240mg/dl)时则称为高胆固醇血症；高胆固醇血症的主要临床表现为黄色瘤，即一种异常的局限性皮肤隆起，颜色一般为黄色、橘黄色或棕红色，多呈结节、斑块或丘疹形状，质地柔软。当血浆 TG 浓度大于 2.3mmol/L(200mg/dl)为高甘油三酯血症，其浓度大于 5.6 mmol/L(500mg/dl)时，则为严重的高甘油三酯血症，此时可诱发急性胰腺炎。

降低血脂水平可以有效降低心血管疾病以及其他相关代谢综合征如肥胖症、糖尿病等的病发率。因此，开发安全有效的调血脂保健品及调血脂治疗药物对人类健康有着十分重要的意义。

1.2 多种脂质代谢

1.2.1 胆固醇代谢

胆固醇是膜脂的重要组成部分，同时也是体内多种物质的前体如类固醇激素、维生素 D 和胆汁酸等。但胆固醇水平过高时，尤其是 LDL-C 水平过高可对人类健康造成威胁，研究发现当血清胆固醇降低 1% 时，人类患心血管疾病的风险可降低 2%^[2,3]。

胆固醇吸收 人体获取胆固醇的途径一方面通过肝脏内源性从头合成（700-900 mg/d），另一方面通过从饮食中吸收（300-500 mg/d）。胆固醇循环是脂蛋白表型转换的重要环节，如使乳糜微粒（CM），极低密度脂蛋白（VLDL），低密度脂蛋白脂蛋白（LDL）和高密度脂蛋白（HDL）发生转换。胆固醇排出主要通过粪便（~600 mg/d）、胆汁酸转化（~400 mg/d）以及皮肤死细胞损失（~100 mg/d）。体内胆固醇代谢主要受小肠吸收、内源性合成和肝脏胆固醇转换和排泄。胆固醇通过尼曼匹 C1 样蛋白 1（NPC1L1）和 ATP 结合盒蛋白（包括 ABCA1, ABCG1, ABCG5/G8 等）进行细胞内外交换^[4,5]。在肠上皮细胞和肝细胞中，NPC1L1 介导胆固醇流入而 ABCG5/G8 介导胆固醇流出，二者调节使细胞内外的胆固醇达到稳态^[6]。

胆固醇合成 人体内的胆固醇超过 70% 是来源于内源性从头合成，因而控制胆固醇的生物合成环节可以有效控制体内胆固醇水平。羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶（HMGCR）是胆固醇的生物合成过程的限速酶，他汀类药物以此作为靶点治疗高胆固醇血症。角鲨烯合酶是胆固醇生物合成过程中的另一个重要酶，很多降血脂保健食品和功能食品都以此为作用靶点^[7]。当肝细胞内的胆固醇水平低于正常水平时，胆固醇反应元件结合蛋白 2（SREBP-2）便被激活以调控下游 HMGCR 的表达^[8]。而当细胞内胆固醇含量过高时，HMGCR 便会迅速水解失活^[9]。

肝脏转化与排泄 外周组织中多余的胆固醇入血后与载脂蛋白结合，血液中 LDL-C 的清除主要通过肝脏细胞表面的 LDL 受体（LDLR），当肝细胞内胆固醇浓度很低时，SREBP-2 被激活进而上调 LDLR 表达，反之，LDLR 的表达则被抑制^[8]。肝脏中多余的胆固醇可通过两种途径清除。一方面直接化为胆甾醇通过粪便清除，另一方面也可以将胆固醇转化为胆汁酸随粪便排出。

HDL 和 LDL 微粒之间的平衡 LDL-C 是心血管疾病的关键致病因素，而 HDL-C

却与心血管疾病的患病率呈反比。HDL 和 LDL 由不同的载脂蛋白组成，HDL 主要由载脂蛋白 A1 (apoA1) 组成，介导胆固醇由肝外组织流向肝脏进行进一步的清除。LDL 和 VLDL 主要由载脂蛋白 B (apoB) 组成。控制 apoA1 和 apoB 的浓度便可调节血浆中 HDL/LDL 的比率^[10]。胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 可将一分子胆固醇酯从 HDL 转移到 LDL 上，并从 LDL 上交换一分子的甘油三酯。因而抑制血浆中 CETP 的活性便可以升高 HDL/LDL 比率并且促进血浆胆固醇代谢^[11]。

1.2.2 甘油三酯和脂肪酸代谢

甘油三酯对心血管疾病的致病性虽然不及 LDL-C，但血浆甘油三酯水平过高仍然是心血管疾病的重要危险因素。体内甘油三酯的过度积累会导致肥胖，而肥胖是代谢综合征的主要危险因素。严重的高甘油三酯血症会引发胰腺炎^[12]，而肝脏中甘油三酯过量累积会引发非酒精性脂肪肝等肝脏疾病^[13]。

血浆中的甘油三酯和脂肪酸主要有三种来源，包括饮食和乳糜携带、肝脏脂质从头合成和 VLDL 携带、脂肪细胞的脂质分解^[12]。高甘油三酯血症的诱发因素主要是热量饮食，体内脂质合成增加或外周脂肪分解减少^[14]。

吸收 甘油三酯可以脂肪酸微粒和单甘脂形式在小肠腔内被吸收入血。胰脂肪酶是小肠内水解膳食中甘油三酯的关键酶。脂肪酸可被脂肪酸转位酶(CD36) 和肠道碱性磷酸酶协同转运入肠道细胞^[15]。在肠道细胞中，甘油三酯被重新合成并并在 MTP 的作用下与 apoB48 组合形成乳糜微粒。

脂肪合成 长链脂肪酸的生物合成主要由乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 和脂肪酸合成酶 (FAS) 两个酶介导。生物素酶系 ACC 能催化乙酰辅酶 A 转化为丙二酰辅酶 A，而 FAS 则催化乙酰辅酶 A 和丙二酰辅酶 A 转化成棕榈酸^[16, 17]。抑制 ACC 和 FAS 的表达可以降低肝脏甘油三酯水平。脂肪在肝脏中从头合成是一个依赖胰岛素和葡萄糖的过程，这一过程可被胆固醇反应元件 1c (SREBP-1c) 和碳水化合物反应元件 (ChREBP) 所调控。SREBP-1c 可被胰岛素和内质网应激反应所激活，而 ChREBP 可被葡萄糖激活^[13]。脂肪的生物合成可以被 AMPK 抑制。

脂肪酸氧化 脂肪酸在肝脏中清除既可以通过分泌 VLDL-甘油三酯也可以通过脂肪酸氧化反应来实现。脂肪酸在线粒体和过氧化物酶体上发生氧化反应转变成乙酰辅酶

A 同时产生能量。线粒体催化大部分的断链、中链和长链脂肪酸的 β 氧化并生成 ATP。过氧化物酶体只促进长链和超长链脂肪酸乙酰辅酶的氧化排毒。另外长链和超长链脂肪酸也可通过微粒体 ω -氧化系统进行氧化分解^[18]。线粒体中的乙酰辅酶 A 氧化酶 (ACO) 和酰基辅酶 A 脱氢酶是脂肪酸氧化反应的关键酶, 而这些酶的基因转录均受 PPAR α 调控^[18]。

1.2 PPAR α 与血脂调节

PPAR α 作为 PPARs 的一个亚型, 是脂质、脂肪酸、脂蛋白代谢的转录调节因子。PPAR α 能从多个方面调节 AS 的血脂谱, 例如降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平、升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平以及降低甘油三酯和游离脂肪酸含量^[19]

首先, PPAR α 可以通过上调 LPL 的表达来促进富含 TG 的脂蛋白 (如 apoC-III) 等的降解^[20]。其次, 对于啮齿类动物 PPAR α 可以通过促进脂肪酸转运蛋白 (FATP)^[21]、乙酰辅酶 A 合成酶 (ACS)^[22]、肉毒碱棕榈酰转移酶 1 (CPT1)^[23]、脂肪酸转运酶 (CD36)^[24] 以及激素敏感性脂肪酶 (HSL)^[25] 的活性及表达从而促进肝脏脂肪酸的摄取和脂肪酸氧化以及抑制甘油三酯的生成。PPAR α 激活后还可使生成的 LDL 对 LDLR 具有更高的亲和力, 从而促进 LDL-C 的代谢^[26]。另外, PPAR α 激活后可减少中性脂质体如胆固醇酯、甘油三酯在 VLDL 和 HDL 之间的交换^[27], 促进 HDL 的生成和胆固醇逆转运^[28, 29]。

1.3 AMPK 与脂质调节

腺苷酸激活蛋白激酶 (AMPK) 是脂质代谢的关键调节因子, 一些病理刺激如氧化损伤、缺血、低氧或缺氧以及心肌肥厚等均能是 AMPK 激活, 而高脂饮食会抑制血管中 AMPK 的活性^[30-32]。多项研究表明, 激活 AMPK 对多种慢性疾病的病程发展如肥胖、2 型糖尿病和 AS 都有抑制作用^[33, 34]。

对于脂质代谢, AMPK 可调控脂肪酸氧化, 脂肪酸、胆固醇、以及极低密度脂蛋白 (VLDL) 的生物合成^[35, 36]。AMPK 激活后可以抑制脂质合成相关蛋白的表达如胆固醇反应元件结合蛋白 (SREBP-1c) 减少脂质合成, 抑制脂肪酸 β 氧化抑制剂乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 活性和增强激素敏感性脂肪酶 (HSL) 活性从而促进脂质分解^[37, 38]。AMPK

已经被认为是肥胖以及与肥胖相关的代谢紊乱性疾病如高血脂的重要治疗靶点^[35]。

AMPK 蛋白以一种异源三聚体复合物的形式存在，包括一个 α -催化亚基、一个 β -调节亚基和一个 γ -调节亚基组成^[39]。通过使苏氨酸 172 位点磷酸化激活 AMPK，AMPK 一旦激活便会引起下游物质的磷酸化抑制胆固醇、脂肪酸和甘油三酯的生物合成以减少 ATP 的消耗，同时促进脂肪酸的氧化和脂肪的分解以增加 ATP 的生成。AMPK 下游两个主要磷酸化底物分别是甲戊二羟酸单酰辅酶 A 还原酶（HMGCR）和乙酰辅酶 A 羧化酶（ACC）^[40]，其分别是胆固醇和脂肪酸生物合成的限速酶。另外，AMPK 的激活可抑制 SREBP-1c 的表达，进而抑制脂肪酸的合成^[39, 41, 42]。

有研究表明，AMPK 激动剂 AICAR 可以有效改善胰岛素抵抗大鼠的葡萄糖耐受性和降低其血脂水平，表明 AMPK 具有调控胰岛素敏感性以及调节血脂紊乱的作用^[43]。Baur 等研究发现白藜芦醇改善小鼠饮食性肥胖作用与其激活 AMPK 通路有关^[44]。Guo HX 等研究表明黄芩苷可以通过促进 AMPK 激活而使高脂饮食喂养大鼠的脂肪肝和脂质代谢紊乱明显的改善^[45]。而体外实验也表明 AMPK 通路的激活可以明显改善脂质在 HepG2 细胞中的堆积^[46, 47]。

由此可知，AMPK 激活可以降低体内脂质水平，对脂质以及糖的代谢都发挥着十分重要作用。

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.